

아시아 지역 폐렴 구균의 항균제 내성 현황 및 변화 양상

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과*, 진단검사의학과†, 아시아 태평양 감염연구재단‡,
전남대학교 의과대학§, 경희대학교 의과대학||, 충남대학교 의과대학

정숙인§ · 김나영† · 손준성* · 기현균* · 고관수* · 서지연† · 장현하|| · 김연숙 · 오원섭*
백경란* · 이남용† · 송재훈*, † 항생제 내성 감시를 위한 아시아 연합 (ANSORP)

Changing Trends in Antimicrobial Resistance Among Invasive Pneumococcal Pathogens in Asian Countries : Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study

Sook-In Jung, M.D. §, Na Young Kim†, Jun Seong Son, M.D. *, Hyun Kyung Ki, M.D. *, Kwan Soo Ko, Ph.D. †
Ji Yoeun Suh†, Hyun-Ha Chang, M.D. ||, Yeon-Sook Kim, M.D., Won Sup Oh, M.D.*
Kyong Ran Peck, M.D. *, Nam Yong Lee, M.D. †, Jae-Hoon Song, M.D. *, †
and the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP)

Division of Infectious Diseases* and Department of Laboratory Medicine†, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Asian-Pacific Research Foundation for Infectious Diseases‡,
Chonnam National University Medical School§, Kyunghee University School of Medicine||,
Chungnam National University College of Medicine, Korea

Background : Emergence of pneumococcal resistance became a global issue since 1990s. According to the ANSORP studies with clinical isolates and carriage isolates between 1996 and 1999, some Asian countries showed alarmingly high prevalence of resistance to penicillin and other antimicrobial agents. To investigate the changing trends of pneumococcal resistance, ANSORP study group has performed a multinational surveillance study with invasive pneumococcal isolates from Asian countries.

Methods : All isolates from various invasive pneumococcal diseases were prospectively collected from 14 centers in 12 countries between November 1999 to August 2001. Broth microdilution tests with 16 antimicrobial agents were performed according to the NCCLS procedures. Serotyping was performed by means of Quelling reaction with use of group-specific antisera.

Results : A total of 685 isolates were collected. Overall, 52.4% of invasive isolates from Asian countries were not susceptible to penicillin (intermediate (I), 22.9%; Resistant (R), 29.5%). Vietnam showed the highest prevalence of penicillin non-susceptibility (I 20.6%, R 71.4%) followed by Sri Lanka (I 71.4%, R 14.3%), Hong Kong (I 24.1%, R 76%) and Korea (I 9.7%, R 54.8%). China (I 19.8%, R 23.4%) and Malaysia (I 9.1%, R 29.5%) also showed remarkable increase in penicillin resistance compared with previous ANSORP data, which were less than 10%. Vietnam (92.1%), Taiwan (87.7%), Korea (80.6%), and Hong Kong (76.8%) showed high prevalence of erythromycin resistance. MIC₉₀s for ciprofloxacin were 4 µg/mL (Hong Kong) and 2 µg/mL (11 Asian countries except Hong Kong), respectively.

Conclusion : Compared with previous data from ANSORP studies, antimicrobial resistance among invasive pneumococcal isolates has markedly increased in Vietnam, Sri Lanka, Taiwan, China, and Malaysia. Continuous surveillance of pneumococcal resistance in Asia is strongly warranted.

Key Words : *Streptococcus pneumoniae*, In vitro resistance, Changing trends

접수: 2003년 9월 24일, 승인: 2004년 2월 4일

본 연구는 독일 Bayer Healthcare와 미국 Wyeth-Ayerst의 재정적인 지원을 받아 수행되었음.

교신저자: 송재훈, 서울시 강남구 일원동 50번지, 성균관의대 삼성서울병원 감염내과

Tel: 02)3410-0320, Fax: 02)3410-0328, E-mail: jhsong@smc.samsung.co.kr

서 론

1967년에 임상 검체에서 최초로 페니실린 중등도 내성 폐렴구균 균주가 보고된 이래(1) 지난 30여 년간 전세계적으로 페니실린을 비롯한 β -lactam 계열과 비 β -lactam 계열 항생제에 대한 폐렴구균의 내성이 급격하게 증가하고 있다(2,3). 스페인, 프랑스, 영국 등의 유럽 국가, 남아프리카와 미국 일부 지역에서는 임상 검체로부터 분리된 폐렴구균의 40~60%가 비감수성을 보이고 있다(4-6). 그러나 보고된 자료에 의하면 아시아 국가들이 폐렴구균의 항생제 내성률이 세계에서 가장 높은 지역으로 알려지고 있다(2,7,8). 항생제 내성 감시를 위한 아시아 연합(Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens, ANSORP)이 주관하여 1996~1997년에 시행한 연구에서 한국(79.7%), 일본(65.3%), 베트남(60.8%), 태국(57.9%) 등에서는 임상 검체에서 분리된 폐렴구균 균주 중 50% 이상에서 페니실린의 감수성이 저하되어 있었다(7). 또한 아시아 지역 소아들의 비강 내 보균 균주를 대상으로 한 연구에서도 대만(91.3%), 한국(85.8%), 스리랑카(76.5%) 등이 매우 높은 페니실린 내성률을 보였다(8). 국내에서 시행되었던 역학 조사의 결과에서도 폐렴구균의 페니실린 내성률은 68~77%로 나타나 ANSORP 연구 결과와 일치하고 있다(9).

페니실린 내성과 함께 폐렴구균의 대표적인 항생제 내성인 macrolide 내성 역시 전 세계적으로 빠른 속도로 증가하고 있는 것으로 보고된 바 있다(10).

ANSORP 연구에 의하면 아시아 국가들의 macrolide 내성률은 다른 지역보다 훨씬 높으며, 실제로 macrolide 내성률이 페니실린 내성률보다 더 높은 것으로 확인되고 있다(7,8). 이러한 전형적인 내성의 증가와 함께 새로운 항생제에 대한 내성도 출현하고 있다. 아직 빈도는 낮으나 새로운 quinolone에 대한 내성이 이미 보고되었으며(11), vancomycin에 내인성(tolerance)을 보이는 균주도 보고된 바 있다(12).

폐렴 구균의 항생제 내성은 임상에서 심각한 문제를 유발하므로 이에 대한 정확한 역학 연구가 반드시 필요하다. 특히 보균 균주를 제외하고 실제 질병을 일으킨 침습성 균주에서의 내성 현황이 임상적으로 의미가 있다. 이에 ANSORP에서는 아시아 지역에서 실제 감염증을 일으킨 침습성 폐렴구균의 시험관 내성 현황을 조사하여 항생제 내성률의 변화 추이를 확인하고 내성균 획득의 위험인자를 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 참여 기관

본 연구는 “항생제 내성 감시를 위한 아시아연합(Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens, ANSORP)”이 주관하여 아시아 및 중동 지역의 12개국에서 14개 기관이 참여하였다. 본 연구에 참여한 각 기관의 명칭은 Table 1과 같다.

2. 대상 환자

1999년 11월부터 2001년 8월까지 ANSORP의 12개국 14개 기관에 내원하여 침습성 폐렴구균 감염증으로 진단 받은 환자의 임상 검체에서 분리 동정된 폐렴구균을 대상으로 하였다. 연구기간 동안 혈액, 뇌척수액, 복수, 흉수, 복강액, 활액낭액, 종이액, 부비동 흡인액, 농양 흡인액 및 객담 등 임상검체에서 분리된 모든 폐렴구균을 대상으로 전향적으로 균주를 수집하였다. 객담에서만 폐렴구균이 분리된 경우 발열, 기침, 객담, 호흡곤란 및 청진상 악설음 등의 임상 소견이 있으며, 흉부 방사선 검사에서 새로운 또는 진행하는 폐침윤의 소견이 있을 때만 폐렴의 원인균으로 정의하였다. 기타 비인두 흡인액, 비강도말 등의 보균 균주는 모두 제외하였다.

Table 1. Participating Centers in 12 Countries in the Asian Region

Country	City	Center
Korea	Seoul	Samsung Medical Center
China	Beijing	Beijing Children's Hospital
	Shanghai	Shanghai Children's Hospital
Thailand	Bangkok	Chulalongkorn University
Taiwan	Taipei	Chang Gung Children's Hospital
India	Vellore	Christian Medical College
Sri Lanka	Colombo	University of Colombo
Singapore	Singapore	National University of Singapore
Malaysia	Kuala Lumpur	University Kebangsaan Malaysia
	Kuala Lumpur	University of Putra Malaysia
Vietnam	Ho Chi Minh City	University of Medicine and Pharmacy
Philippines	Manila	Research Institute of Tropical Medicine
Hong Kong	Hong Kong	Princess Margaret Hospital
Saudi Arabia	Riyadh	King Saud University

3. 균 동정 및 항생제 감수성 검사

연구기간 동안에 각 기관에서 분리된 모든 폐렴구균주는 주 연구기관인 아시아 태평양 감염연구재단 산하 아태 감염연구소에서 혈액한천에서의 용혈성과 접락형태, optochin 디스크 감수성(억제대 >14 mm) 등에 의하여 폐렴구균 여부를 재확인하였다. Penicillin G, amoxicillin/clavulanic acid, cefuroxime, ceftriaxone, erythromycin, azithromycin, clarithromycin, clindamycin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, doxycycline, trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX)에 대하여 액체배지 미량희석법을 이용하여 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC) 검사를 시행하였다(13). 항생제에 따라 각각 2배씩 12단계의 농도로 희석하였고, cation-adjusted Mueller-Hinton broth (CAMHB, Becton Dickinson, USA)를 이용하였다. 혈액한천을 이용하여 37°C 5% CO₂ 배양기에서 18-20시간 동안 배양한 균주 접락을 얻어 0.9% 생리식염수로 0.5 McFarland 기준에 부합되는 혼탁도가 되도록 부유시킨 후 이를 희석하여 세균수가 5×10^5 CFU/mL가 되도록 하였다. 이 균 부유액을 항생제가 첨가된 CAMHB에 접종한 후 37°C 5% CO₂ 배양기에서 20-24시간 동안 배양하였다. 각 항생제의 감수성 여부 판독을 위한 MIC breakpoint는 2002년도 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)에서 제시한 기준을 따랐다(13).

Ciprofloxacin은 NCCLS 기준이 없어 임의로 MIC $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 을 감수성이 저하된 것으로 간주하였다(14). 항생제에 대한 다제 내성(multidrug-resistance)은 세 가지 종류 이상의 항생제에 내성을 보일 때로 정의하였고 이러한 항생제의 종류는 β -lactams, macrolide 계열, quinolone 계열, TMP-SMX 등이 포함되었다.

4. 혈청형

모든 균주는 제조자의 권장사항에 따라 group-specific antisera (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark)를 이용한 Quellung 반응을 시행하여 혈청형을 결정하였다.

5. 위험인자 분석

침습성 폐렴구균 감염증 환자의 위험인자 분석을 위해 연령, 성별, 흡연력, 이전 3개월간의 항생제 사용 여부와 기관지폐질환, 심혈관질환, 악성종양, 스테로이드의 사용

력, 무비증(asplenia), 백혈구 감소증, 장기이식, 뇌척수액 누출, 당뇨병, 만성신장질환, 면역억제여부, 만성 간질환 등을 조사하였다. 항균제 내성 폐렴구균 감염증의 위험인자 분석을 위해 단변량분석과 다변량분석을 시행하였다.

결 과

1. 항생제 감수성 결과

1999년 11월부터 2001년 8월까지 침습성 폐렴구균 감염증을 일으킨 원인균으로 12개국의 14개 기관에서 분리된 폐렴구균은 총 685균주였다. 국가별로 홍콩(112균주), 중국(111균주), 베트남(63균주)의 순이었다(Table 2). 폐렴구균이 분리된 검체 별로 보면 객담이 35.5%로 가장 많았고, 혈액 30.4%, 중이액 9.5%, 뇌척수액 8.2% 순이었다.

685균주의 폐니실린 감수성 결과를 보면 폐니실린 감수성 균주가($\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$) 326균주(47.6%), 중등도 내성 균주가($0.12-1 \mu\text{g}/\text{mL}$) 157균주(22.9%), 내성 균주가($\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$) 202균주(29.5%)로서, 전체 균주 중 52.4%가 폐니실린에 대한 감수성이 저하되어 있었다. 폐니실린 내성률은 국가별로 차이가 있었으며, 베트남이 92.1%(중등도 내성 [I] 20.6%, 내성 [R] 71.4%)로 폐니실린 비감수성 균주의 비율이 가장 높았고, 스리랑카 85.7% (I 71.4%, R 14.3%), 홍콩 67.9% (I 24.1%, R 43.8%), 한국 64.5% (I 9.7%, R 54.8%)의 순이었다(Table 2, 3). 또한 중국(북경과 상하이)과 말레이지아의 폐니실린 비감수성 균주의 비율은 각각 43.2%, 38.6%로 과거 ANSOPR 연구 결과에 비하여 폐니실린 비감수성 균주의 빈도가 현저히 증가하였다. 폐니실린에 대한 MIC₉₀은 인도에서 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 부터 한국, 대만, 베트남, 홍콩에서 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 까지의 분포를 보였다(Table 3). 폐니실린 MIC가 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 고도 내성 균주는 전체의 11.1%로 베트남 균주의 36.5%, 한국 균주의 25.8%, 홍콩 균주의 14.3%를 차지하였다. 검체별로는 혈액, 뇌척수액 등의 무균성 검체에서는 46.5%가 폐니실린에 비감수성인데 반해, 객담, 중이액 등 비무균성 검체에서는 62.3%가 비감수성으로 비무균성 검체에서 내성 균주의 분리율이 더 높았다($P<0.001$).

Macrolide 계열 항생제에 대한 감수성 결과를 보면, 전체 균주 중 54.5% (I 1.8%, R 52.7%)가 erythromycin에 비감수성을 보였다. 국가별로는 베트남(92.1%), 대만(87.8%), 한국(80.6%), 홍콩(76.8%), 중국(73.9%)에서 erythromycin에 비감수성인 균주의 비율이 높았다

Table 2. Prevalence of Penicillin-nonsusceptible Strains of Invasive Pneumococcal Isolates from 12 Countries

Country	No. of pneumococcal isolates	No. of PNSP [†]	PNSP, %		
			Invasive pathogens (1999–2001)	Carriage isolates [‡] (1998–1999)	Clinical isolates [§] (1996–1997)
Vietnam	63	58	92.1	70.4	60.8
Sri Lanka	42	36	85.7	76.5	41.2
Hong Kong	112	76	67.9	NA*	NA*
Korea	31	20	64.5	85.8	79.7
Taiwan	57	36	63.2	91.3	38.7
Thailand	52	28	53.8	45.6	57.9
Singapore	35	16	45.7	46.3	23.1
China	111	48	43.2	13.4	9.8
Malaysia	44	17	38.6	13.3	9.0
Saudi Arabia	39	12	30.8	50.0	NA*
Philippines	22	6	27.3	2.1	NA*
India	77	6	7.8	12.8	3.8
Total	685	359	52.4	35.8	34.5

* NA, not available; †PNSP, penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* including penicillin-resistant strains and intermediately resistant strains,
‡ Percentage of PNSP among carriage isolates from a previous ANSOPR study [19], §Percentage of PNSP among clinical isolates from a previous ANSOPR study [18]

Table 3. Antimicrobial Susceptibility to β -lactam Agents of Invasive Pneumococcal Isolates from 12 Countries

Country	Penicillin			Amoxicillin/clavulanate [†]			Cefuroxime			Ceftriaxone		
	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	I/R* (%)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	I/R (%)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	I/R (%)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	I/R (%)
Vietnam	4	0.008–8	20.6/71.4	8	<0.015–16	12.7/23.8	8	<0.03–32	4.8/74.2	2	<0.03–16	9.5/3.2
Sri Lanka	2	<0.008–2	71.4/14.3	2	<0.015–2	0/0	4	<0.03–8	7.1/19.0	2	<0.03–2	0/0
Hong Kong	4	<0.008–4	24.1/43.8	2	<0.015–16	2.7/3.6	8	<0.03–16	10.0/50.0	1	<0.03–16	3.7/0.0
Korea	4	<0.008–4	9.7/54.8	4	<0.015–8	9.7/9.7	8	<0.03–16	3.2/61.3	1	<0.03–8	3.2/3.2
Taiwan	4	<0.008–8	24.6/38.6	2	<0.015–4	7.0/0.0	8	<0.03–8	8.8/40.4	1	<0.03–16	1.8/0.0
Thailand	2	<0.008–4	26.9/26.9	2	<0.015–4	1.9/0.0	8	<0.03–8	1.9/36.5	1	<0.03–2	1.9/0.0
Singapore	2	<0.008–4	28.6/17.1	2	<0.015–2	0/0	4	<0.03–8	5.7/28.6	1	<0.03–2	0/0
China	2	<0.008–8	19.8/23.4	2	<0.015–16	1.8/5.4	4	<0.03–>32	4.5/19.8	1	<0.03–32	0/1.8
Malaysia	2	<0.008–4	9.1/29.5	2	<0.015–4	2.3/0.0	4	<0.03–8	2.3/29.5	1	<0.03–4	0/2.3
Saudi Arabia	1	<0.008–2	20.5/10.3	1	<0.015–2	0/0	4	<0.03–16	2.6/12.8	0.5	<0.03–2	0/0
Philippines	0.25	<0.008–0.25	27.3/0.0	0.12	<0.015–0.25	0/0	0.25	<0.03–0.5	0/0	0.25	<0.03–0.06	0/0
India	0.03	<0.008–1	7.8/0.0	<0.03	<0.015–0.5	0/0	0.12	<0.03–8	0/1.3	<0.25	<0.03–0.5	0/0

*I, intermediately resistant; R, resistant

† Amoxicillin/clavulanate was tested in a 2:1 ratio, and data reflect the amoxicillin component

(Table 4). Erythromycin의 MIC₉₀은 베트남, 대만, 한국, 홍콩, 중국, 싱가포르, 말레이지아에서 >32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 으로 고도 내성을 보였다. Erythromycin 감수성과 페니실린 감수성간의 관계를 보면 erythromycin 감수성 균주 중 3.8%가 페니실린에 내성인 반면, erythromycin 내성 균주 중 51.8%가 페니실린 내성으로 erythromycin에 내성인 균주에서 penicillin 내성 빈도가 더 높았다 ($P=0.001$).

Ciprofloxacin의 MIC₉₀은 홍콩이 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 였고, 홍콩을 제외한 11개국에서는 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다(Table 5). Gemifloxacin의 MIC가 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 를 초과하는 균주는 발견되지 않았고, 홍콩(9.2%), 대만(3.6%), 인도(1.4%)에서는

gemifloxacin에 비감수성인 균주들이 확인되었다.

전체 균주 중 3가지 계열 이상의 약제에 동시에 내성인 다제 내성을 보인 균주는 273균주(40.5%)였고, 국가별로는 베트남 균주 중 90.5%, 홍콩 60.6%, 대만 56.4%, 한국 54.8% 등에서 높은 빈도를 보였다. 페니실린 내성 균주(MIC $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$)는 다른 항생제에 대해서도 높은 빈도의 내성을 보였으며 cefuroxime 99.0%, erythromycin 94.1%, azithromycin 92.5%, clarithromycin 91.5%, clindamycin 55.0%, ciprofloxacin 9.1%, trimethoprim/sulfamethoxazole 97.5% 등에서 감수성이 저하되어 있었다(Table 6).

Table 4. Antimicrobial Susceptibility to Macrolides of Invasive Pneumococcal Isolates from 12 Countries

Country	Erythromycin				Azithromycin				Clarithromycin			
	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC range (μg/mL)	I/R* (%)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC range (μg/mL)	I/R (%)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC range (μg/mL)	I/R (%)
Vietnam	>32	>32	0.03->32	1.6/90.5	>32	>32	0.06->32	3.2/88.9	>32	>32	0.015->32	0/90.5
Taiwan	32	>32	<0.015->32	1.8/86.0	32	>32	<0.03->32	1.8/84.2	32	>32	<0.015->32	3.6/82.1
Korea	>32	>32	0.03->32	0/80.6	>32	>32	0.06->32	0/77.4	>32	>32	0.015->32	3.2/74.2
Hong Kong	4	>32	0.03->32	0/76.8	8	>32	0.03->32	2.8/74.3	2	>32	<0.015->32	4.6/72.2
China	>32	>32	<0.015->32	0.9/73.0	>32	>32	<0.03->32	0/73.9	>32	>32	<0.015->32	0/73.6
Singapore	0.06	>32	<0.015->32	2.9/40.0	0.5	>32	<0.03->32	5.7/34.3	0.03	>32	<0.015->32	11.8/26.5
Thailand	0.12	16	<0.015->16	5.8/36.5	0.5	16	0.03->32	2.0/33.3	0.06	16	<0.015->32	0/36.5
Malaysia	0.06	>32	<0.015->32	6.8/34.1	0.12	>32	0.03->32	2.3/37.2	0.03	>32	<0.015->32	0/32.6
Philippines	0.06	16	<0.015-16	4.5/18.2	0.06	0.5	<0.03-1	4.5/0	0.03	1	<0.015-8	9.1/13.6
Sri Lanka	0.06	8	<0.015->32	2.4/14.3	0.12	1	<0.03->32	4.9/7.3	0.03	0.25	<0.015-32	0/9.5
Saudi Arabia	0.03	0.12	<0.015->32	0/10.3	0.12	0.25	<0.03->32	0/11.5	0.03	0.06	<0.015->32	0/7.7
India	0.06	0.12	<0.015-4	0/1.3	0.12	0.5	<0.03->32	7.1/2.9	0.03	0.06	<0.015-8	0/1.3

*I, intermediately resistant; R, resistant.

Table 5. Antimicrobial Susceptibility to Fluoroquinolones of Invasive Pneumococcal Isolates from 12 Countries

Country	Levofloxacin				Moxifloxacin				Gatifloxacin			
	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC range (μg/mL)	I/R (%)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC range (μg/mL)	I/R (%)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC range (μg/mL)	I/R (%)
Hong Kong	1	2	0.015-16	0/8.0	0.12	0.5	0.012->16	6.3/1.8	0.25	1	0.03->16	0.9/8.3
Singapore	0.5	1	0.12-4	2.9/0	0.06	0.12	0.015-0.25	0/0	0.25	0.5	<0.25-1	0/0
Taiwan	1	1	0.008-16	0/1.8	0.12	0.25	0.03-2	1.8/0	0.25	0.5	0.06-4	1.8/1.8
India	0.5	1	0.06-8	0/1.3	0.12	0.25	0.015-2	1.3/0	0.25	0.25	<0.03-8	0/1.4
Korea	1	2	0.25-2	0/0	0.12	0.25	0.06-0.5	0/0	0.5	0.5	0.12-1	0/0
Vietnam	1	1	0.015-16	0/0	0.12	0.25	0.06-0.25	0/0	0.25	0.5	0.06-1	0/0
China	0.5	1	0.12-2	0/0	0.12	0.25	0.004-1	0/0	0.25	0.5	<0.03-1	0/0
Thailand	1	1	0.5-2	0/0	0.12	0.12	0.03-0.5	0/0	0.5	0.5	<0.03-1	0/0
Malaysia	1	1	0.015-2	0/0	0.12	0.25	<0.002-1	0/0	0.25	0.5	0.06-1	0/0
Philippines	1	1	0.5-2	0/0	0.12	0.25	0.03-0.5	0/0	0.25	0.5	0.06-1	0/0
Sri Lanka	1	1	0.5-2	0/0	0.12	0.25	0.06-0.5	0/0	0.25	0.5	0.12-1	0/0
Saudi Arabia	0.5	1	<0.004-2	0/0	0.12	0.25	<0.002-0.25	0/0	<0.25	0.5	<0.25-1	0/0

Table 5. Antimicrobial Susceptibility to Fluoroquinolones of Invasive Pneumococcal Isolates from 12 Countries (Continued)

Country	Gemifloxacin			Ciprofloxacin		
	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC range (μg/mL)
Hong Kong	0.03	0.06	<0.015-1	1	4	0.015-32
Singapore	0.015	0.06	<0.015-0.5	0.5	2	0.5-16
Taiwan	0.015	0.06	<0.015-2	1	2	0.008-16
India	<0.015	0.03	<0.015-0.12	1	2	0.12-16
Korea	0.03	0.25	<0.015-1	2	2	0.25-4
Vietnam	0.015	0.03	<0.015-0.12	1	2	0.12-4
China	0.015	0.03	<0.015-0.25	1	2	0.12->32
Thailand	<0.015	0.06	<0.015-0.5	1	2	0.5-8
Malaysia	0.03	0.06	<0.015-0.5	2	2	0.015-4
Philippines	<0.015	0.03	<0.015-0.12	1	2	0.5-4
Sri Lanka	0.03	0.06	<0.015-2	1	2	0.5-4
Saudi Arabia	0.015	0.12	<0.015-0.12	1	2	<0.015-4

Table 6. Antimicrobial Susceptibility of Invasive Pneumococcal Isolates according to Penicillin Resistance

PEN* ($\mu\text{g/mL}$)	No. of pneumococcal isolates	Percentage of isolates nonsusceptible to antimicrobial agent											
		AMXCCY†	CRXM‡	CTRX§	EM	AZM¶	CTM**	CLM††	CPFX††	LEV§§	MOX	GAT¶¶	SXT***
MIC ≥ 0.1	359	14.0	70.9	5.3	82.2	78.5	78.2	48.1	7.8	3.1	2.8	3.1	89.8
MIC <0.1	326	0	0.3	0	23.9	27.8	22.9	16.9	4.7	0.3	0.3	0.7	40.4
MIC ≥ 2	202	24.4	99.0	8.5	94.1	92.5	91.5	55.0	9.1	4.0	4.0	4.5	97.5
MIC <2	483	0.2	11.4	0.4	37.9	36.4	35.3	24.2	5.2	0.8	0.6	0.9	53.1
MIC ≥ 4	72	41.7	100.0	11.1	98.6	98.6	97.2	63.9	11.1	2.8	2.8	4.2	97.2
MIC <4	613	3.3	29.8	1.8	49.3	49.6	46.6	29.8	5.8	1.6	1.5	1.7	62.6

* PEN, penicillin; † AMXCCY, amoxicillin-clavulanate; ‡ CRXM, cefuroxime; § CTRX, ceftriaxone; || EM, erythromycin; ¶ AZM, azithromycin; ** CTM, clarithromycin; †† CLM, clindamycin; †† CPFX, ciprofloxacin; §§ LEV, levofloxacin; ||| MOX, moxifloxacin; ¶¶ GAT, gatifloxacin; *** SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole

† AMXCCY was tested in a 2:1 ratio

Table 7. Serotype Distribution of Invasive Pneumococcal Isolates from 12 Asian Countries

Country	No. of isolates	No. of strains by serotype												
		19	23	6	14	9	3	1	15	18	11	22	5	33
Vietnam	63	24	16	2	10	1	—	—	1	—	—	—	—	9
Sri Lanka	40	12	11	2	6	5	—	—	1	—	—	—	—	3
Hong Kong	108	30	25	13	7	—	3	1	2	1	—	—	—	3
Korea	31	10	2	4	1	2	4	—	—	—	2	—	1	5
Taiwan	52	8	9	7	10	4	1	—	—	—	—	—	—	13
Thailand	35	6	4	4	2	2	3	—	—	3	2	1	—	8
Singapore	17	2	5	3	3	—	—	1	—	1	—	—	—	2
China	109	35	12	5	9	3	4	2	2	3	2	—	2	27
Malaysia	40	16	6	5	1	—	1	1	2	1	—	2	—	5
Saudi Arabia	35	7	2	4	3	5	—	—	—	—	2	1	—	11
Philippines	19	5	—	3	—	2	—	1	—	—	—	1	1	6
India	67	12	5	6	5	2	1	11	1	1	1	2	2	17
Total	616	167	97	58	57	26	17	16	10	9	8	8	7	129
% of total strains	—	27.1	15.7	9.4	9.3	4.2	2.8	2.6	1.6	1.5	1.3	1.3	1.1	20.9

2. 혈청형 분포

대상 군주 중 총 616군주에 대해 혈청형 검사를 시행하였다(Table 7). 19형이 27.1%로 가장 많았고, 23형 15.7%, 6형 9.4%, 14형 9.3%의 빈도를 보였다. 2세 미만의 소아에서도 19형이 32.3%로 가장 많았고, 23형 16.9%, 14형 11.5%, 6형 9.2% 순이었다.

3. 내성균주 감염의 위험인자

연령에 따른 페니실린 감수성 결과를 보면 페니실린 비감수성이 5세 미만에서는 154군주(59.7%; I 22.9%, R 36.8%), 5세 이상에서는 193군주(50.0%; I 23.3%, R 26.7%)로 5세 미만에서 내성 군주에 의한 감염의 빈도가 높았다($P=0.005$). 페니실린 비감수성 폐렴구균 감염증의 위험인자에 대한 다변량분석에서 5세 미만($OR=1.7$; 95% CI, 1.2–2.4; $P=0.002$), 기관지폐질환($OR=2.0$; 95% CI, 1.3–3.1; $P=0.003$), 악성종양($OR=2.3$; 95% CI, 1.2–4.6;

$P=0.015$), 스테로이드의 사용($OR=2.8$; 95% CI, 1.1–7.4; $P=0.032$)이 독립적인 위험인자로 분석되었다. Macrolide 비감수성 폐렴구균 감염증의 독립적인 위험인자는 5세 미만의 연령($OR=3.13$; 95% CI, 1.9–5.2; $P=0.001$)과 페니실린에 대한 비감수성($OR=15.4$; 95% CI, 9.5–25.0; $P=0.001$)이었다. Quinolone에 대한 비감수성 폐렴구균 감염증의 위험인자는 페니실린 고도내성 ($MIC \geq 4 \mu\text{g/mL}$) ($OR=2.3$; 95% CI, 1.1–5.1; $P=0.035$) 단독이었다. 페니실린의 내성 정도에 따라 각각의 항균제에 대한 내성이 증가하는 양상을 보였으나, levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin에 대한 내성은 각 군에서 유사한 결과를 보였다.

고 찰

본 역학 연구는 아시아와 중동 지역에서 폐렴구균의

항생제 내성 감시를 위해 ANSOROP가 시행한 세 번째 국제 공동 연구이다. 과거의 ANSORP 연구에서는 임상 검체와 비강 도말에서 분리된 폐렴구균의 항균제 내성을 조사하였으나(7,8), 본 연구에서는 실제 폐렴 구균 감염 증을 일으킨 침습성 병원균을 대상으로 하였으므로 임상적으로 더 유용한 정보를 얻을 수 있다. 일반적으로 항생제 내성률은 보균 균주에서 침습성 균주에 비하여 더 높은 것으로 알려져 있다. 그러나 본 연구의 결과를 보면 아시아 지역에서 1999~2001년 연구 기간 동안 수집된 침습성 균주에서의 폐니실린 내성률(평균 52.4%)이 보균 균주가 포함된 1996~1999년 ANSORP 연구들의 폐니실린 내성(평균 34.5~35.8%) 보다 더 높은 것으로 나타나고 있어, 폐렴 구균의 내성률이 아시아 각 국에서 실제로 매우 증가하였음을 확인할 수 있었다. 이는 지역별로는 유사한 시기에 시행된 유럽의 25~30%와 미국의 34.2%에 비해 높은 내성률이다(15,16). 폐니실린 내성률에 있어 가장 특기할 만한 것은 베트남에서의 높은 내성률과 중국, 말레이시아의 내성을 급증 현상이라 할 수 있다. 베트남은 전체 침습성 균주의 92%가 폐니실린에 대한 감수성이 저하되어 있고, 특히 71%에서 MIC 2 μ g/mL 이상의 고도 내성을 보여 단연 세계 최고의 내성률을 보이고 있다. 이 자료가 호치민 시의 한 대학병원에서 나온 자료이기 때문에 베트남 전국의 실상을 반영하는 것으로 보기에는 무리가 있으나, 베트남에서 폐렴구균 내성률이 급증하고 있음을 분명한 사실로 확인할 수 있다. 홍콩이나 한국은 과거와 유사한 내성률을 보이고 있는 것으로 확인되었으나, 중국, 말레이시아는 과거 연구 자료들에 비하여 분명히 증가된 내성률을 보이고 있다. 특히 중국의 경우 과거 ANSORP 연구나 다른 자료에서 10% 내외의 폐니실린 내성률을 보였으나(7,8,17), 이번 연구에서는 40% 이상의 균주에서 폐니실린 비감수성을 보였다. 폐렴구균의 폐니실린 내성에서 우려할 만한 또 다른 특징은 내성의 정도가 증가하고 있다는 점이다. 과거 ANSORP 연구에서 베트남, 홍콩, 한국 등에서 분리된 폐렴 구균의 폐니실린 MIC₉₀ 값은 2 μ g/mL였으나, 이번 연구에서는 4 μ g/mL로 나타나 내성을 뿐 아니라 내성의 정도도 증가하고 있음을 알 수 있다. 현재까지의 연구에서 중등도 내성이나 MIC 2 μ g/mL까지의 폐니실린 내성은 폐렴구균 폐렴이나 균혈증의 치료에 있어 영향을 미치지 않는 것으로 알려지고 있으므로(18,19), 내성률의 단순 증가보다 내성 정도의 증가가 임상적으로 더 의미가 있다고 볼 수 있다. 이미 형가리 등에서는 폐니실린 MIC가 32 μ g/mL인 균주들도 보고되고 있어, 항

후 아시아 균주에서의 내성 정도 증가를 유심히 관찰할 필요가 있다. 본 연구에서 폐니실린 비감수성 폐렴구균 감염증의 독립적인 위험인자로는 5세 미만의 연령, 기관지폐질환, 악성종양, 스테로이드의 사용 등이 확인되었다. 기존에 알려진 위험인자로는 소아, 면역억제 기저질환, β -lactam 항균제의 사용력, 입원력, 병원성 획득, 6, 14, 19F, 23F의 혈청형 등이 있는데, 이러한 자료와 비교적 일치하는 결과였다(20).

폐렴구균에서 폐니실린 내성의 증가와 함께 가장 특징적인 내성 현상은 macrolide 내성의 증가이다. 최근 PROTEKT의 조사 결과에서는 유럽국가들에서 25%, 미국에서 30.8%의 폐렴구균 균주가 erythromycin 내성을 보이고 있으며, 1997년부터 2001년까지 시행한 SENTRY 연구에서는 지역사회획득 호흡기 감염균주 중 23%가 erythromycin 내성이었다(15,21). 그러나 본 연구에서는 아시아 국가들의 erythromycin의 비감수성 균주의 평균 비율이 54.5%로 유럽이나 미국에 비해 매우 높은 결과를 보여주고 있다. 특히 베트남, 대만, 한국, 홍콩, 중국 등에서는 비감수성 비율이 70%를 넘고, erythromycin MIC₉₀이 32 μ g/mL를 넘는 고도 내성 균주가 29.8%에서 확인되었다.

Macrolide에 대한 내성기전은 리보솜의 변형에 의한 MLS_B 표현형과 능동적 약물 유출(efflux)에 의한 M 표현형으로 나눌 수 있다(22). MLS_B 표현형은 ermB 유전자와 관련이 있고 erythromycin에 대한 MIC가 64 μ g/mL을 초과하는 고도 내성을 보이며 macrolide 외에도 lincosamide나 streptogramin에도 교차내성을 보인다.

반면 M 표현형은 mefA 유전자와 관련되어 있고 erythromycin에 대한 MIC가 1~32 μ g/mL로 중등도 내성을 보이며 다른 계열의 항균제와 교차내성을 보이지 않는다.

아시아 지역의 균주들은 erythromycin의 MIC 값이 64 μ g/mL 이상으로 매우 높고, 유전자 검사 결과 홍콩, 싱가포르, 말레이시아를 제외한 대부분의 국가에서 분리된 균주들은 50% 이상에서 ermB 유전자 혹은 ermB + mefA 유전자를 보유하고 있었다(23). 본 연구에서 밝혀진 macrolide 내성균 감염증의 위험인자는 5세 미만의 연령(OR=3.13; 95% CI, 1.9~5.2; P=0.001)과 폐니실린에 대한 비감수성(OR=15.4; 95% CI, 9.5~25.0; P=0.001) 등이었으며, 기존에 보고된 위험인자로는 최근 macrolide 사용력, 폐니실린 내성, 5세 미만이거나 65세 이상의 연령, 턱아소, 최근 중이염 병력, 중이 또는 부비동 검체, 최근 입원력, 6A, 6B, 14, 23F, 19F, 고유병률 지역, 병

원이나 요양원에서 클론의 산포 등이 있다(24).

본 연구에서 확인된 아시아 지역의 macrolide 내성 자료는 임상적으로 매우 중요한 의미가 있다. Macrolide 계열의 항균제는 폐렴구균과 비정형 세균에 대한 우수한 항균력으로 인해 지역사회 획득 폐렴의 치료에 있어서 일차적으로 권장되어 왔으며, 최근 미국감염학회, 미국흉부학회 등의 지역사회 폐렴의 치료 지침에도 일차 약제로 권유되고 있다(25-27). 그러나 아시아 지역에서 macrolide 계열의 약제에 대한 내성률이 높고, 균주의 MIC가 대부분 $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 를 초과하는 고도 내성임을 미루어 볼 때 macrolide 계열을 지역 사회 획득 폐렴의 치료에 단독으로 사용하는 것은 치료 실패를 유발할 수 있을 것으로 예상된다.

폐렴 구균에서 폐니실린과 macrolide 내성의 증가에 따라 지역 사회 획득 폐렴의 일차 약제로 새로운 "호흡기 fluoroquinolone"인 levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin 등이 보다 광범위하게 권유되고 있다. 아울러 ciprofloxacin은 실제 폐렴구균에 대한 항균력이 우수하지 못함에도 불구하고 임상에서 호흡기 감염증의 치료 등에 많이 사용되었다. 그 결과 캐나다에서 폐렴구균의 ciprofloxacin 내성의 증가가 처음 보고된 이래(28), 세계 각 지에서 산발적으로 퀴놀론 제제에 대한 내성의 증가가 보고되고 있다. 현재까지 보고된 폐렴 구균의 퀴놀론 내성은 홍콩이 가장 높은 것으로 알려지고 있다(29). 이 보고에 따르면 홍콩에서 분리된 폐렴구균 중 10% 이상이 ciprofloxacin (17.8%), levofloxacin (13.3%), sparfloxacin (12.8%), gatifloxacin (12.2%) 등에 내성을 보이고 있으며, ciprofloxacin, levofloxacin, sparfloxacin의 MIC_{90} 은 $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이상이었다. 본 연구에서도 홍콩은 gemifloxacin을 제외한 ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin 등 퀴놀론 제제에 대한 MIC_{90} 이 다른 아시아 국가들에 비하여 높았다. 아직 다른 아시아 국가들 - 심지어 베트남, 한국, 대만과 같이 폐니실린이나 macrolide 내성률이 극히 높은 나라에서도 - fluoroquinolone 내성은 흔하지 않음을 확인할 수 있었다. 그러나 홍콩의 연구에서 규명한 바와 같이 스페인 내성 균주 등이 국가 간에 전파될 가능성이 높으므로(30), 다른 아시아 국가들에서 이 약제에 대한 내성이 증가하는 것은 시간 문제라고도 할 수 있다. 아시아 지역에서 분리된 침습성 폐렴구균 균주에서 가장 흔한 혈청형은 19, 23, 6, 14형으로 전체 혈청형의 61.5%를 차지하였다. 이 결과는 임상 검체를 대상으로 시행한 ANSORP 연구에서 23형(30%), 19(25%), 6형(15%)이나, 비강보균을 대상으

로 시행한 연구에서 6형(22%), 23형(17%), 19형(16%), 14형(6.3%) 과 빈도와 순서에 차이는 있지만 유사한 결과를 보이고 있다. 2세 미만의 소아에서도 19형이 32.3%로 가장 많았고, 23형 16.9%, 14형 11.5%, 6형 9.2% 순이었다. 23가 다당류 백신의 적응증이 되지 않는 2세 미만의 소아에서 사용할 수 있는 7가의 접합체 백신 (conjugate vaccine)이 효과가 있는 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F형이 2세 미만 소아에서 분리된 균주의 65.8%와 일치하였다.

본 연구는 폐렴구균의 항생제 내성률이 가장 높다고 알려져 있는 아시아 지역 12개국에서 침습성 감염증을 일으킨 폐렴구균을 대상으로 한 첫 국제 공동 연구로서, 아시아 지역에서 폐렴구균의 항생제 내성이 계속 악화되고 있음을 확인할 수 있었다. 특히 베트남, 한국, 홍콩, 대만 등의 지역은 폐니실린이나 macrolide의 내성률 및 내성의 정도가 세계에서 가장 높은 수준을 보이고 있어 이에 대한 후속 연구와 대책이 절실히 요구된다.

요 약

목 적 : 1980년대부터 폐니실린을 비롯한 β -lactam 계열과 비 β -lactam 계열 항균제에 대한 폐렴구균의 항생제 내성이 급격하게 증가하여 국내 뿐 아니라 세계적인 문제로 대두되고 있다. ANSORP에서는 아시아 지역에서 폐렴구균의 항균제 내성과 그 변화 추이, 내성의 기전 및 위험인자를 분석하고자 본 국제 공동 연구를 시행하였다.

재료 및 방법 : 1999년 11월부터 2001년 8월까지 아시아 지역 12개국의 14개 기관에서 폐렴구균 감염증 환자의 임상 검체로 분리된 침습성 폐렴구균을 대상으로 액체배지 미량희석법을 이용하여 16개 항생제의 MIC를 구하였다. 위험인자의 분석을 위하여 폐렴구균 감염증 환자를 대상으로 의무기록지를 조사하였다. Quellung 반응을 통해 혈청형을 결정하였다.

결과 : 총 685균주 중 52.4%가 폐니실린에 대하여 비감수성(중등도 내성 22.9%, 내성 29.5%)을 보였고, 그 빈도는 베트남(92.1%), 스리랑카(85.7%), 홍콩(67.9%), 한국(64.5%)의 순이었다. Erythromycin에 대한 비감수성 비율은 베트남(92.1%), 대만(87.7%), 한국(80.6%), 홍콩(76.8%) 등에서 높게 나타났고, 베트남, 대만, 한국, 홍콩 등의 erythromycin의 MIC_{90} 이 $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 를 넘는 고도내성을 보였다. 홍콩, 싱가포르, 대만, 인도에서는 fluoroquinolone에 대한 내성 균주가 출현하였다. 전체

균주 중 다제내성 균주의 비율은 47.7%였다. 혈청형은 19형과 23형이 가장 많았고, 그 외 6형, 14형 등이 있었다. 페니실린 비감수성 감염증의 위험인자로는 5세 미만(OR=1.7; 95% CI, 1.2-2.4; P=0.002), 기관지폐질환(OR=2.0; 95% CI, 1.3-3.1; P=0.003), 악성종양(OR=2.3; 95% CI, 1.2-4.6; P=0.015), 스테로이드의 사용(OR=2.8; 95% CI, 1.1-7.4; P=0.032)이 확인되었다.

결론 : 침습성 폐렴구균 균주를 대상으로 한 본 연구의 결과 아시아 국가들에서 페니실린, β -lactam 및 macrolide에 대한 폐렴구균의 내성을 및 내성 정도가 급증하고 있음을 확인하였다.

참 고 문 헌

- 1) Hansman D, Bullen MM: *A resistant pneumococcus*. *Lancet* 2:264-265, 1967
- 2) Baquero F: *Pneumococcal reseistance to β -lactam antibiotics: a global overview*. *Microb Drug Resist* 1:115-120, 1995
- 3) Campbell GD, Silberman R: *Drug-resistant Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 26:1188-1195, 1998
- 4) Marton A, Gulyas M, Munoz R, Tomasz A: *Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Hungary*. *J Infect Dis* 163:542-548, 1991
- 5) Koornhof HJ, Wasas A, Klugman KP: *Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: a South African perspective*. *Clin Infect Dis* 15:84-94, 1992
- 6) Borek AP, Dressel DC, Hussong J, Peterson LR: *Evolving clinical problems with Streptococcus pneumoniae: increasing reseistance to antimicrobial resistance to antimicrobial agents, and failure of traditional Optochin identification in Chicago, Illinois, between 1993 and 1996*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 29:209-214, 1997
- 7) Song JH, Lee NY, Ichiyama S, Yoshida R, Hirakata Y, Fu W, Chongthaleong A, Aswapee N, Chiu CH, Lalitha MK, Thomas K, Perera J, Yee TT, Jamal F, Warsa UC, Vinh BX, Jacobs MR, Appelbaum PC, Pai CH: *Spread of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSOP) study*. *Clin Infect Dis* 28:1206-1211, 1999
- 8) Lee NY, Song JH, Kim S, Peck KR, Ahn KM, Lee SI, Yang Y, Li J, Chongthaleong A, Tiengrim S, Aswapee N, Lin TY, Wu JL, Chiu CH, Lalitha MK, Thomas K, Cherian T, Perera J, Yee TT, Jamal F, Warsa UC, Van PH, Carlos CC, Shibli AM, Jacobs MR, Appelbaum PC: *Carriage of antibiotic-resistant pneumococci among Asian children: a multinational surveillance by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSOP)*. *Clin Infect Dis* 32:1463-1469, 2001
- 9) Chong Y, Lee K, Kwon OH, Henrichsen J: *Capsular types and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolated in Korea*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14:528-531, 1995
- 10) Hyde TB, Gay K, Vugia DJ, Pass M, Johnson S, Barrett NL, Schaffner W, Cieslak PR, Maupin PS, Zell ER, Jorgensen JH, Facklam RR, Whitney CG: *Macrolide resistance among invasive Streptococcus pneumoniae isolates*. *JAMA* 286:1857-62, 2001
- 11) Ho PL, Que TL, Tsang DN, Ng TK, Chow KH, Seto WH: *Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strains of Streptococcus pneumoniae in Hong Kong*. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1310-1313, 1999
- 12) Novak R, Henriques B, Charpentier E, Normark S, Tuomanen E: *Emergence of vancomycin tolerance in Streptococcus pneumoniae*. *Nature* 399:590-593, 1999
- 13) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twelfth informational supplement*, vol. 22, no. 1. M100-S12. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa., 2002
- 14) Janoir C, Zeller V, Kitzis MD, Moreau NJ, Gutmann L: *High-level fluoroquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae requires mutations in parC and gyrA*. *Antimicrob Agents Chemother* 40:2760-2764, 1996
- 15) PROTEKT Study Database. Feb. 2001 (<http://www.protekt.org>)
- 16) Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB: *Antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995*. *Antimicrob Agents Chemother* 45:1721-1729, 2001
- 17) Wang H, Huebner R, Chen M, Klugman K: *Antibiotic susceptibility patterns of Streptococcus pneumoniae in China and comparison of MICs by agar dilution and E-test methods*. *Antimicrob Agents Chemother* 42:2633-3646, 1998
- 18) Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, Martin R, Gudiol F: *Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain*. *N Engl J Med* 333:474-480, 1995
- 19) Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR: *Bacteremia*

- with Streptococcus pneumoniae. Implications for therapy and prevention. Franklin County Pneumonia Study Group. JAMA 275:194–198, 1996*
- 20) Lee HJ, Park JY, Jang SH, Kim JH, Kim EC, Choi KW: *High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae from a university hospital in Korea. Clin Infect Dis 20:826–835, 1995*
- 21) Gordon KA, Biedenbach DJ, Jones RN: *Comparison of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae susceptibilities from community-acquired respiratory tract infections and hospitalized patients with pneumonia: five-year results for the SENTRY antimicrobial surveillance program. Diagn Microbiol Infect Dis 46:285–289, 2003*
- 22) Widdowson CA, Klugman KP: *Molecular mechanisms of resistance to commonly used non-beta-lactam drugs in Streptococcus pneumoniae. Semin Respir Infect 14:255–268, 1999*
- 23) Song JH, Chang HH, Suh JY, Ko KS, Jung SI, Oh WS, Kim S, Peck KR, Lee NY, Yang Y, Chongthaleong A, Tiengrim S, Aswapee N, Chiu CH, Lalitha MK, Perera J, Yee TT, Jamal F, Warsa UC, Van PH, Carlos CC, Shibli AM: *Macrolide resistance and genotypic characterization of Streptococcus pneumoniae in Asian countries: ANSOP study. J Antimicrob Chemother (In press)*
- 24) Lynch III JP, Martinez FJ: *Clinical relevance of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 34 (Suppl 1):S27–46, 2002*
- 25) Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, Dean N, File T, Fine MJ, Gross PA, Martinez F, Marrie TJ, Plouffe JF, Ramirez J, Sarosi GA, Torres A, Wilson R, Yu VL; American Thoracic Society: *Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 163:1730–1754, 2001*
- 26) Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH: *Summary of Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. Can Respir J 7:371–382, 2000*
- 27) Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ: *Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 31:347–382, 2000*
- 28) Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE: *Decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolone in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med 341: 233–239, 1999*
- 29) Ho PL, Yung RW, Tsang DN, Que TL, Ho M, Seto WH, Ng TK, Yam WC, Ng WW: *Increasing resistance of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000. J Antimicrob Chemother 48:659–665, 2001*
- 30) Ho PL, Yam WC, Cheung TK, Ng WW, Que TL, Tsang DN, Ng TK, Seto WH: *Fluoroquinolone resistance among Streptococcus pneumoniae in Hong Kong linked to the Spanish 23F clone. Emerg Infect Dis 7:906–908, 2001*